

©Н. В. Щурук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОСОБЛИВОСТІ БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ В ДИНАМІЦІ УСКЛАДНЕНОЇ І НЕУСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – верифікація чинників ризику звичного невиношування вагітності та аналіз імунологічних особливостей вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі за умови проведення або відсутності прегравідарної підготовки до планованої вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 170 жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Результати дослідження та їх обговорення. У 92,7 % вагітних зі звичним невиношуванням, які отримували комплексну прегравідарну підготовку, мав місце нормоценоз, тоді як за відсутності адекватної підготовки до вагітності нормоценоз виявлявся тільки у 11,1 %. У жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі частіше мали місце вказівки як на запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту (99; 68,3 % при 3; 16,0 % у контрольній групі) (68,3 % і 16,0 %; ВР 5,69; 95 % ДІ 1,96–16,5; $p < 0,047$, NNT 1,777), так і сальпінгофорит, хронічний ендометрит (108; 74,5 % при 5; 20 % відповідно, $p = 0,0077$) (74,5 % і 20,0 %; ВР 3,72; 95 % ДІ 1,69–8,2; $p < 0,0077$, NNT 1,835). Серед 145 жінок зі звичним невиношуванням у 59 (40,7 %) настання першої вагітності відбувалося або у більш ранньому ((18,5±0,8) року) або, навпаки, у більш пізньому віці ((36,7±0,6) року) порівняно з пацієнтками контрольної групи 24 (96,0 %) ((23,2±0,4) року), $p < 0,0001$, при цьому вона рідше завершувалася своєчасними пологами (28,8 і 88,0 %; ВР 1,64; 95 % ДІ 1,26–2,14; $p < 0,001$) порівняно з жінками контрольної групи. Загроза переривання вагітності у вагітних зі звичним невиношуванням і дисбіотичними процесами піхви перебігає на тлі порушення балансу про- та протизапальних цитокінів – підвищення рівнів прозапальних TNF- α та ІЛ-6 і зниження продукції протизапального цитокіну ІЛ-10, що є несприятливим чинником для прогресування вагітності.

Висновки. Дисбаланс у системі цитокінів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та дисбіотичними процесами піхви є однією з патогенетичних ланок розвитку загрози переривання вагітності. Визначення рівнів ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-10 у першому триместрі в крові вагітних жінок має прогностичне значення щодо перебігу вагітності і розробки персоналізованих заходів, спрямованих на збереження вагітності. Проведення комплексної прегравідарної підготовки, спрямованої на усунення дисбіотичних процесів та гормонального дисбалансу з продовженням гестагенотерапії у першому триместрі вагітності, сприяє збереженню динамічної рівноваги в системі цитокінів у жінок із невиношуванням вагітності та дисбіозами піхви і сприяє неускладненому перебігу вагітності у 96,4 % жінок.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності; мікробіота; дисбіози піхви; цитокіни.

ОСОБЕННОСТИ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ В ДИНАМИКЕ ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – верификация факторов риска привычного невынашивания беременности и анализ иммунологических особенностей у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе при условии проведения или отсутствия прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Обследовано 170 женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Результаты исследования и их обсуждение. У 92,7 % беременных с привычным невынашиванием, которые получали комплексную прегравидарную подготовку, выявлен нормоценоз, тогда как при отсутствии таковой до беременности нормоценоз выявлялся только у 11,1 % женщин. У женщин с привычным невынашиванием в анамнезе чаще были указания на воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий (68,3 % и 16,0 %; ОР 5,69; 95 % ДИ 1,96–16,5; $p = 0,047$, NNT 1,777), сальпингофорит, хронический эндометрит (74,5 % и 20,0 %; ОР 3,72; 95 % ДИ 1,69–8,2; $p = 0,0077$, NNT 1,835). Среди 145 женщин с привычным невынашиванием в 40,7 % случаях первая беременность была в более раннем ((18,5±0,8) года) или, наоборот, в более позднем возрасте ((36,7±0,6) года) по сравнению с контролем ($p < 0,0001$), при этом она реже завершалась срочными родами (28,8 % и 88,0 %; ОР 1,64; 95 % ДИ 1,26–2,14; $p < 0,001$). Угроза выкидыша у беременных с привычным невынашиванием и дисбиозами влагалища протекает на фоне нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов – повышения уровней TNF- α и ИЛ-6 и снижения продукции ИЛ-10, что является неблагоприятным фактором для прогресса беременности.

Выводы. Дисбаланс в системе цитокинов у женщин с привычным невынашиванием беременности и дисбиозами влагалища является одним из патогенетических звеньев развития угрозы прерывания беременности. Определение уровней TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 в первом триместре в крови беременных женщин имеет прогностическое значение относительно течения беременности и разработки персонализированных мероприятий, направленных на сохранение беременности. Проведение комплексной прегравидарной подготовки, направленной на устранение дисбиотических процессов и гормонального дисбаланса с продолжением гестагенотерапии в первом триместре беременности, способствует сохранению динамического равновесия в системе цитокинов у женщин с привычным невынашиванием беременности и дисбиозами влагалища и способствует неосложненному течению беременности в 96,4 % случаев.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности; микробиота; дисбиозы влагалища; цитокины.

FEATURES OF CYTOKINES BALANCE IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSES IN ANAMNESIS IN DYNAMICS OF COMPLICATED AND UNCOMPLICATED PREGNANCY

The aim of the study – the verification of risk factors for habitual miscarriage and the analysis of immunological features in pregnant women with a habitual miscarriage in the history, subject to the provision or absence of preliminary training.

Materials and Methods. 170 women with a habitual miscarriage of pregnancy in the anamnesis were examined.

Results and Discussion. 92.7 % of pregnant women have habitual innocence. Those who received complex pregravid preparation received normocenosis, whereas in the absence of such pre-pregnancy normocenosis was detected only in 11.1 % of women. In women with a history of habitual miscarriage, there were more frequent indications of inflammatory diseases of the lower genitalia (68.3 % and 16.0 %, RR 5.69, 95 % CI 1.96–16.5, $p = 0.047$, NNT 1.777), salpingoophoritis, chronic endometritis (74.5 % and 20.0 %, RR 3.72, 95 % CI 1.69–8.2, $p = 0.0077$, NNT 1.835). Among 145 women with a habitual miscarriage in 40.7 % of cases, the first pregnancy was in the earlier (18.5 ± 0.8 g) or vice versa at a later age (36.7 ± 0.6 rock) in comparison with the control ($p < 0.0001$), and it was less often completed with term deliveries (28.8 % and 88.0 %, RR 1.64, 95 % CI 1.26–2.14, $p < 0.001$). Risk of miscarriage in pregnant women with habitual miscarriage and vaginal dysbiosis occurs against the backdrop of an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines – increased levels of TNF-alpha and IL-6 and decreased production of IL-10, which is an unfavorable factor for the progress of the pregnancy.

Conclusions. Imbalance in the cytokine system in women with habitual miscarriage and vaginal dysbiosis is one of the pathogenetic links in the development of the threat of abortion. The determination of levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 in the first trimester in the blood of pregnant women has prognostic value regarding the course of pregnancy and the development of personalized measures aimed at maintaining pregnancy. Conducting complex pregravid preparation aimed at eliminating the dysbiotic processes and hormonal imbalance with the continuation of gestagenotherapy in the first trimester of pregnancy contributes to the preservation of dynamic equilibrium in the cytokine system in women with habitual miscarriage and vaginal dysbiosis and contributes to the uncomplicated course of pregnancy in 96.4 % of cases.

Key words: habitual miscarriage of pregnancy; microbiota; vaginal dysbiosis; cytokines.

ВСТУП. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), частота невиношування вагітності у світі складає 15–25 % всіх вагітностей. Перший триместр вагітності є особливо важливим, оскільки саме в цей період часу формуються основні функціональні системи життєдіяльності ембріона і плода, і саме на цей термін припадає близько 80 % всіх репродуктивних втрат [6], і саме протягом перших 3 місяців вагітності має місце підвищена чутливість ембріона до дії ушкоджувальних чинників [11, 12].

Хоча, згідно з визначенням ВООЗ, звичним викиднем прийнято вважати наявність в анамнезі у жінки трьох викиднів і більше у терміні до 22 тижнів, що відбуваються послідовно, останнім часом більшість фахівців вважає, що для виділення подружньої пари в категорію сімей зі звичним невиношуванням достатньо двох послідовних викиднів [1, 9].

Звичне невиношування вагітності є мультифакторним, генетично детермінованим захворюванням, і хоча у 50 % випадків генез звичного невиношування встановити не вдається, вважається, що близько 80 % нез'ясованих репродуктивних втрат пов'язані з імунологічними порушеннями. Відбулась зміна парадигми генезу невиношування вагітності – якщо раніше переважаючими вважались гормональні, анатомічні і генетичні порушення, то на даний час акценти змістилися у бік інфекційних та імунологічних порушень, а розвиток гестаційних ускладнень пов'язується як з ендотеліальною дисфункцією, так і з запальним процесом, який супроводжується підвищенням продукції прозапальних цитокінів [3, 5, 7, 8, 13].

Хронічна або гостра інфекція вірусної, бактерійної або грибкової природи може зумовлювати невиношування вагітності на ранніх термінах, при цьому інфікування плідного яйця може відбуватися декількома способами: топічно за наявності хронічного ендометриту, висхідним шляхом при бактеріальному вагінозі, змішаному неспецифічному або кандидозному вагініті тощо [1, 5, 6]. Наявність не тільки генітальних інфекцій під час вагітності, але й порушення стану мікробіоти піхви становить реальну небезпеку як для матері, так і для плода. При цьому підвищується ймовірність передчасного пере-

ривання вагітності, зростає ризик антенатального та інтранатального інфікування, розвитку гнійно-запальних ускладнень у післяпологовому періоді, оскільки нижні відділи генітального тракту є резервуаром значної кількості потенційно вірулентних мікроорганізмів [5].

Для подружніх пар зі звичним невиношуванням є важливим своєчасне планування наступної вагітності, обстеження і ретельна персоніфікована прегравідарна підготовка, оскільки настання вагітності на несприятливому фоні визначає її ускладнений перебіг, а виявлення нових ланок патогенезу репродуктивних втрат і використання отриманих критеріїв як скринінгових показників дозволять зберегти репродуктивне здоров'я жінки і попередити наступні репродуктивні втрати [13].

На сьогодні вважається, що нормальний перебіг вагітності багато в чому визначається співвідношенням імунomodуючих та імуносупресивних ефектів в організмі матері, в реалізації яких безпосередню участь беруть регуляторні протеїни – компоненти цитокінової системи, які протягом всього гестаційного періоду здійснюють регуляторну функцію за допомогою різних механізмів, спрямованих на збереження і розвиток вагітності [2, 4, 7, 8, 12]. Система цитокінів представлена рядом протеїнів або глікопротеїнів, що виробляються переважно активними лімфоцитами і моноцитарно-макрофагальною системою, а також меншою мірою фібробластами, ендотеліальними, соматичними клітинами, зокрема ендометрія і трофобласта, і відіграє важливу роль у регуляції запальних реакцій, міжклітинних взаємодій в ендометрії, реалізації ендокринних ефектів, визначає процес інвазії трофобласта. Найчастіше зі спонтанним розвитком загрози переривання вагітності пов'язують ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-8, при цьому зазначені цитокіни можуть виступати по відношенню один до одного за деякими позиціями як антагоністи [7]. До прикладу, TNF- α стимулює продукцію простагландинів, у той же час ІЛ-6 пригнічує продукцію TNF- α . Ендотеліальні клітини є одночасно продуцентами та ефекторами ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 і при активації носять свій внесок до вироблення цих цитокінів. ІЛ-1 стимулює продукцію простагландинів децидуальною оболонкою, міометрієм, а пусковим моментом синтезу ІЛ-1 можуть

бути компоненти клітинних стінок бактерій (ліпополісахариди та пептидоглікани), при цьому рівень експресії залежить, у першу чергу, від наявності або відсутності запального процесу [3, 11]. ІЛ-1 під час вагітності у відповідь на наявність інфекції діє як медіатор запалення, зумовлюючи системні і локальні зміни хоріона і, в подальшому, плаценти [12].

Головним регулятором імунної відповіді, реакції гострої фази запалення і гемопоєзу є ІЛ-6, що виконує функцію медіатора захисних процесів від інфекції і пошкодження тканин [3, 7], а його продукція стимулюється іншими цитокінами: ІЛ-1, ІЛ-2, TNF- α тощо, при цьому в нормі спостерігається мінімальна продукція ІЛ-6, який є маркером інфекції під час вагітності. ІЛ-4 належить до цитокінів із широким спектром біологічної активності, що охоплює багато типів клітин, які беруть участь у реакціях природженого і набутого імунітету. Головною біологічною властивістю ІЛ-4 є його здатність активувати проліферацію і функціональну активність В-лімфоцитів, а динаміка змін рівня ІЛ-4 розглядається як прогностичний критерій розвитку інфекційно-запальних процесів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – верифікація чинників ризику звичного невиношування вагітності та аналіз імунологічних особливостей вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі за умови проведення або відсутності прегравідарної підготовки до планованої вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В амбулаторних умовах проведено клініко-анамнестичне і лабораторне обстеження 170 жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі. Критеріями включення у дослідження були звичне невиношування (втрата двох і більше вагітностей) в анамнезі, одноплідна вагітність, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні; критеріями виключення – вагітність, що настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій; наявність екстрагенітальної патології у стадії декомпенсації, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, багатоплідна вагітність, підтверджений АФС та тромбофілії. Методологія і принципи дослідження відповідали Гельсінській декларації перегляду 1983 р.

Вся когорта обстежених була розподілена на 4 групи.

Першу (1) групу склали 55 вагітних жінок з обтяженим невиношуванням анамнезом в терміні до 12 тижнів гестації, які отримували прегравідарну підготовку (санації піхви, пробіотична терапія, лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, гестагенотерапія); другу (2) групу – 45 вагітних в аналогічному терміні зі звичним невиношуванням в анамнезі, які не отримували прегравідарної підготовки. Третю групу склали 45 невагітних жінок із двома і більше викиднями в анамнезі, останній з яких відбувся не пізніше двох місяців до моменту обстеження; четверту (контрольну) групу – 25 вагітних жінок у терміні до 12 тижнів гестації без ознак загрози переривання вагітності на момент обстеження і звичного невиношування в анамнезі.

Клінічні методи дослідження включали вивчення загально-соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей репродуктивної функції, антропометричних характеристик, перебігу попередніх та даної вагітності і пологів. Використовували стандартні лабораторні методи, клінічна діагностика включала аналіз скарг вагітних, об'єктивний огляд, огляд шийки матки

в дзеркалах, бімануальне дослідження. Ультразвукове трансабдомінальне і трансвагінальне обстеження невагітних і вагітних жінок виконували на апараті Aloka-5500 (Японія) в режимі реального часу з проведенням під час вагітності фетометрії.

Діагноз БВ встановлювали на основі критеріїв Amsel за наявності не менше трьох з рекомендованих ознак. Стан мікробіоти піхви досліджували методом ПЛР у режимі реального часу з використанням тест-системи Фемофлор 16, яка забезпечує ідентифікацію *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Veilonella* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis* and *genitalium*, *Ureaplasma* (*urealyticum* and *parvum*), *Candida* spp.

Всім жінкам визначали наявність Ig G проти *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV-II у сироватці крові з визначенням авідності. Визначення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові здійснювали імуноферментним методом. Дослідження мікробіоти піхви здійснювали методом ПЛР із детекцією результатів у режимі реального часу (Фемофлор 16).

Математичні методи обробки даних включали статистичний аналіз, методи клінічної епідеміології (розрахунок відносного ризику – ВР, 95 % довірчого інтервалу – ДІ). Відмінності відносних показників визначали з використанням критеріїв Стьюдента, Фішера і вважали достовірними при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерних систем Excel та Statistica for Windows 5.5.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У 51 (92,7 %) вагітних 1-ї групи, які отримували прегравідарну підготовку, діагностовано нормоценоз, у 4 (7,3 %) – вагінальний кандидоз, у той же час у 2-ї групи, у 19 (42,2 %) жінок, які до вагітності не отримували прегравідарну підготовку, встановлено наявність аеробного вагініту, анаеробний дисбіоз виявлявся у 17 (37,8 %) жінок, у 4 (8,9 %) – змішаний аеробно-кандидозний дисбіоз, і тільки у 5 (11,1 %) вагітних другої групи стан мікробіоти піхви відповідав нормоценозу.

Аналогічна ситуація мала місце у третій групі: у 14 (31,1%) жінок встановлено наявність аеробного вагініту, анаеробний дисбіоз виявлявся у 12 (26,7 %) жінок, у 13 (28,9 %) – змішаний кандидозний дисбіоз, і тільки у 6 (13,3 %) вагітних стан мікробіоти піхви відповідав нормоценозу.

Натомість у контрольній групі нормальний стан мікробіоти мав місце у 20 (80,0 %) випадках, тоді як помірний анаеробний дисбіоз був виявлений у 2 (10,0 %) жінок, а у 3 (15,0 %) діагностовано вагінальний кандидоз.

Серед перенесеної гінекологічної захворюваності у жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі частіше мали місце вказівки як на запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту (99; 68,3 % при 3; 16,0 % у контрольній групі) (68,3 % і 16,0 %; ВР 5,69; 95 % ДІ 1,96–16,5; $p < 0,047$, NNT 1,777), так і сальпінгоофорит, хронічний ендометрит (108; 74,5 % при 5; 20 % відповідно, $p = 0,0077$) (74,5 % і 20,0 %; ВР 3,72; 95 % ДІ 1,69–8,2; $p < 0,0077$, NNT 1,835).

Високий інфекційний індекс, стан дисбіозу піхви при зменшенні кількості лактобацил і збільшенні виявлення умовно-патогенної (аеробної та анаеробної) і патогенної

флори, може бути не тільки причиною розвитку загрози переривання вагітності у ранні терміни, але й призводити в подальшому до таких ускладнень, як передчасний розрив плідних оболонок, передчасні пологи, внутрішньо-утробне інфікування плода, його антенатальна загибель, післяпологові септичні захворювання.

Привертало увагу, що серед 145 жінок зі звичним невиношуванням у 59 (40,7 %) настання першої вагітності відбувалося або у більш ранньому ((18,5±0,8) року), або, навпаки, у більш пізньому віці ((36,7±0,6) року) порівняно з пацієнтками контрольної групи 24 (96,0 %) ((23,2±0,4) року), $p < 0,0001$, при цьому вона рідше завершувалася своєчасними пологами (28,8 і 88,0 %; ВР 1,64; 95 % ДІ 1,26–2,14; $p < 0,001$) порівняно з жінками контрольної групи.

Пацієнтки першої групи з моменту прегравідарної підготовки і при підтвердженні вагітності до 12 тижнів вагітності отримували мікронізований прогестерон (Лютеїна, Адамед, Польща) у дозі 100 мг двічі на добу. Вагітні другої групи отримували гестагенотерапію у дозі 400 мг/добу з моменту госпіталізації в зв'язку із загрозою викидня. Спостереження за перебігом даної вагітності показало, що у пацієнток другої групи загроза переривання вагітності спостерігалась значно частіше – 17 (37,8 %) випадків, ніж у першій – 2 (3,6 %) і контрольній групі – 2 (8,0 %) жінок першої групи ($p < 0,05$), при цьому розвиток загрози викидня корелював з наявністю у вагітних дисбіотичних процесів піхви, а у вагітних другої групи найбільш часто спостерігалось утворення ретрохоріальних гематом, що, незважаючи на проведення зберігаючої терапії, завершилось самовільним викиднем у 9 (17,8 %) жінок другої групи із загрозою викидня.

Під час вагітності відбувається ряд змін, спрямованих на збереження вагітності і запобігання відторгненню плідного яйця, до яких належать посилення гуморального імунітету і продукції цитокінів Т-хелперів (Th) 2-го типу (IL-4, IL-10). Під дією IL-10, а також високого рівня естрогенів і прогестерону відбувається зниження продукції цитокінів Th 1-го типу, що супроводжується посиленням під впливом прогестерону диференціювання Th 0-го типу у Th хелпери 2-го типу. Рівень прозапальних цитокінів при неускладненій вагітності раннього терміну зростає незначно, що забезпечує динамічну рівновагу між процесами інвазії та відторгнення трофобласта. Саме порушення цитокінового балансу з переважанням прозапальних чинників, особливо в гормональних порушень (зниження рівня прогестерону), може обумовлювати порушення нормального розвитку трофобласта, що зумовлює ризики переривання вагітності в ранні терміни.

Загроза переривання вагітності у вагітних зі звичним невиношуванням і дисбіотичними процесами піхви перебігає на тлі порушення балансу про- та протизапальних цитокінів – підвищення рівнів прозапальних TNF- α і IL-6, зниження продукції протизапального цитокіну IL-10, різноманіпрвленними змінами рівнів IL-4, що є несприятливим чинником для прогресування вагітності.

Отримані результати узгоджуються з даними ряду авторів, які свідчать, що наявність дисбіотичних процесів піхви істотно впливає на перебіг вагітності, збільшуючи частоту мимовільних викиднів. За наявності маркерів інфікування рівні IL-6 і ФНП- α зростали у 2,34 (друга група) порівняно із показниками у жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі, які отримували прегравідарну підготовку з включенням гестагенотерапії, що продовжувалась до 12 тижня гестації. Для вагітних другої групи із загрозою переривання вагітності і порушенням стану мікробіоти піхви було характерним також підвищення рівня IL-4: в середньому до (19,5±0,4) пг/мл (при (9,5±0,2) пг/мл у контрольній групі, $p < 0,0001$). У групі невагітних жінок, останній викидень у яких відбувся не більше 2 місяців назад, значення IL-4 було достовірно нижчим, ніж у 2-й групі, при цьому рівень прозапальних цитокінів був вірогідно вищим, що відповідало наявності хронічного запального процесу (хронічний ендометрит).

ВИСНОВКИ. 1. Дисбаланс у системі цитокінів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та дисбіотичними процесами піхви є однією з патогенетичних ланок розвитку загрози переривання вагітності.

2. Визначення рівнів ФНП- α , IL-6 і IL-10 у першому триместрі в крові вагітних жінок має прогностичне значення щодо перебігу вагітності і розробки персоналізованих заходів, спрямованих на збереження вагітності.

3. Проведення комплексної прегравідарної підготовки, спрямованої на усунення дисбіотичних процесів та гормонального дисбалансу з продовженням гестагенотерапії у першому триместрі вагітності, сприяє збереженню динамічної рівноваги в системі цитокінів у жінок із невиношуванням вагітності і дисбіозами піхви і сприяє неускладненому перебігу вагітності у 96,4 % жінок.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для подружніх пар зі звичним невиношуванням є важливим своєчасне обстеження і персоналізована прегравідарна підготовка, оскільки настання вагітності на несприятливому фоні визначає її ускладнений перебіг, а вивчення нових ланок патогенезу репродуктивних втрат і використання отриманих критеріїв як скринінгових показників для розробки профілактичних заходів й адекватної терапії будуть сприяти попередженню наступних репродуктивних втрат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Причины невынашивания беременности / И. А. Аполихина, М. Г. Шнейдерман, Т. А. Тетерина, Е. А. Горбунова // Гинекология. – 2013. – № 15 (5). – С. 60–65.
2. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М. М. Зиганшина, Л. В. Кречетова, Л. В. Ванько, З. С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 4–9.

3. Иммуногормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М. А. Левкович, В. А. Линде, В. О. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 (1). – С. 10–14.

4. Малышкина А. И. Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках / А. И. Малышкина, А. И. Можяева, Д. Н. Воронин // Российский иммунологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 407–408.

5. Радзинский В. Е. Биоценозы гениталий при угрожающем невынашивании и преждевременных родах / В. Е. Радзинский // Вестник РУДН. Медицина. – 2009. – № 6. – С. 364–374.
6. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : МИА, 2010. – 536 с.
7. Сухих Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128–136.
8. Recurrent miscarriage and autoimmunity / A. S. Bansal, B. Bajardeen, H. Shehata, M. Y. Thum // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2011. – No. 7. – P. 37–44.
9. Check J. H. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4 — role of infection / J. H. Check // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 37 (4). – P. 252–255.

REFERENCES

1. Apolikhina, I.A., Shneiderman, M.G., Teterina, T.A., & Gorbunova, E.A. (2013). Prichiny nevnashyvaniya beremennosti [Causes of miscarriage of pregnancy]. *Ginekologiya – Gynecology*, 15 (5), 60-65 [in Russian].
2. Zyganishina, M.M., Krechetova, L.V., Vanko, L.V., & Khodzhaeva, Z.S. (2012). Pro- i antiangiogennyye faktory v patogeneze rannikh poter beremennosti. Chast II. Sootnoshenie proangiogennykh i antiangiogennykh syvorotochnykh faktorov v rannie sroki beremennost [Pro- and anti-angiogenic factors in the pathogenesis of early pregnancy loss. Part II. Ratio of pro-angiogenic and anti-angiogenic serum factors in early pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, (1), 128-136 [in Russian].
3. Levkovich, M.A., Linde, V.A., Andreeva, V.O., Plakhotia, T.G., & Nefedova, D.D. (2012). Immunogormonalnye vzaimodeystviya v geneze nevnashyvaniya beremennosti rannikh srokov [Immunohormonal interactions in the genesis of miscarriage of early pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 8 (1), 10-14 [in Russian].
4. Malysheva, A.I., Mozhaeva, A.I., & Voronin, D.N. (2010). Osobennosti reaktsiy vrozhdennogo immuniteta u zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti na rannikh strokakh [Features of the reactions of innate immunity in women with the threat of termination of pregnancy in the early stages]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal – Russian Immunological Journal*, (4), 407-408 [in Russian].
5. Radzynskiy, V.E. (2009). Biotsenozy genitaliy pri ugrozhayushchem nevnashyvanii i prezhdvremennykh rodakh [Biocenosis of the genitals with threatening miscarriage

10. Haas D. M. Progestogen for preventing miscarriage / D. M. Haas, P. S. Ramsey // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16 (2). – P. 35.
11. Kaur R. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview / R. Kaur, K. Gupta // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 79–83. doi: 10.4103/2229-516X.179024.
12. Khong Y. T. Pathology of early pregnancy loss / Y. T. Khong // *Keelings Fetal and Neonatal Patholog Springer International Publishing.* – 2015. – No. 7. – P. 165–181.
13. Early pregnancy failure: factors affecting successful medical treatment / M. Odeh, R. Tendler, M. Kais // *The Israel Medical Association Journal.* – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 325–328.

- and premature birth.] *Vestnik RUDN. Meditsyna – Bulletin of the People Friendship University. Medicine.* (6), 364-374 [in Russian].
6. Sidelnikova, V.M., & Sukhikh, G.T. (2010). *Nevynashyvanie beremennosti [Miscarriage]*. Moscow: MIA [in Russian].
7. Sukhikh, G.T., & Vanko, L.V. (2012). Immunnyye faktory v etiologii i patogeneze oslozhneniy beremennosti [Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 128-136 [in Russian].
8. Bansal, A.S., Bajardeen, B., Shehata, H., & Thum, M.Y. (2011). Recurrent miscarriage and autoimmunity. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 7, 37-44.
9. Check, J.H. (2010). A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4, role of infection. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 37 (4), 252-255.
10. Haas, D.M., & Ramsey, P.S. (2008). Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 16 (2), 35.
11. Kaur, R., & Gupta, K. (2016). Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, 6 (2), 79-83. doi: 10.4103/2229-516X.179024.
12. Khong, Y.T. (2015). Pathology of early pregnancy loss. *Keelings Fetal and Neonatal Patholog: Springer International Publishing*, 7, 165-181.
13. Odeh, M., Tendler, R., Kais, M., Maximovsky, O., Ophir, E., & Bornstein, J. (2010). Early pregnancy failure: factors affecting successful medical treatment. *The Israel Medical Association Journal*, 12 (6), 325-328.

Отримано 23.01.18